

## FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



Bristol-Myers Squibb

Working Together in Diabetes

AstraZeneca 



Boehringer  
Ingelheim

*Lilly*



NOVARTIS

SANOFI DIABETES



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 58

**Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.**

# **PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA**

**Průvodce ošetřujícího lékaře**

## AUTOR

■ Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc., 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

## RECENZENT

■ Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc., Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

## Martin Haluzík, PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA

*Podporováno RVO-VFN64165/2012*

© Martin Haluzík, 2013

© Maxdorf, 2013

Illustrations © Maxdorf, 2013

Cover layout © Maxdorf, 2013

Cover photo © Beholdereye / Dreamstime.com

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 58

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: Ing. Veronika Pátková

Grafické řešení, návrh obálky: design studio maxdorf

Sazba: Blanka Filounková

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-330-5**

# OBSAH

<b>1</b>	<b>Epidemiologie a diagnostika diabetu</b> .....	9
1.1	Epidemiologie diabetu .....	9
1.2	Diagnostika diabetu .....	10
<b>2</b>	<b>Patofyziologie diabetes mellitus 2. typu</b> .....	14
<b>3</b>	<b>Režimová opatření a léčba přidružených onemocnění u diabetes mellitus 2. typu</b> .....	17
3.1	Fyzická aktivita u diabetu 2. typu .....	18
3.2	Dieta u diabetu 2. typu .....	19
3.3	Léčba přidružených onemocnění u diabetu 2. typu .....	21
<b>4</b>	<b>Algoritmus léčby diabetes mellitus 2. typu</b> .....	32
<b>5</b>	<b>Perorální antidiabetika</b> .....	36
5.1	Metformin .....	36
5.2	Deriváty sulfonylurey .....	41
5.3	Glinidy .....	46
5.4	Glitazony .....	47
5.5	Inhibitory alfa-glukosidázy .....	50
5.6	Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 .....	51
<b>6</b>	<b>Nejčastější chyby v diagnostice a léčbě diabetes mellitus 2. typu</b> .....	60
<b>7</b>	<b>Perspektivy v léčbě diabetes mellitus 2. typu perorálními antidiabetiky</b> .....	64
	<b>Literatura</b> .....	67
	<b>Přehled použitých zkratk</b> .....	69
	<b>Medailonek autora</b> .....	71
	<b>Rejstřík</b> .....	72

# 1 EPIDEMIOLOGIE A DIAGNOSTIKA DIABETU

## 1.1 EPIDEMIOLOGIE DIABETU

Diabetes mellitus (DM) je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií vznikající v důsledku defektů inzulínové sekrece, poruchy účinku inzulínu v cílových tkáních nebo kombinace obojího (definice Americké diabetologické asociace, 2008). Dlouhodobě zvýšená hladina glykemie může u diabetiků vést k poškození, dysfunkci až úplnému selhání řady orgánů, zejména k poškození zraku, ledvin, nervů a krevních cév.

Zásadním faktorem zvyšujícím význam diabetu a možnosti jeho prevence a léčby je jeho vysoká a trvale vzrůstající prevalence v populaci většiny vyspělých zemí světa, nově i výrazný vzestup v nejlidnatějších rozvojových zemích. *Vysoký výskyt obezity v české populaci a stále se zhoršující životní styl rovněž přispívají ke vzrůstajícímu počtu pacientů s diabetem.* Podle epidemiologických údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR bylo v České republice k 31. 12. 2010 hlášeno celkem 806 230 diabetiků, z nichž 739 859 (91,8 %) bylo klasifikováno jako diabetici 2. typu. Zbývající část pacientů připadá na diabetes mellitus 1. typu, respektive další méně frekventované typy diabetu (gestační diabetes, diabetes typu MODY, diabetes při onemocněních pankreatu a další). Diabetes 2. typu se tedy rozhodujícím způsobem podílí i na problémech spojených s komplikacemi provázejícími toto onemocnění. Podle statistických údajů došlo v průběhu posledních 18–20 let ke zdvojnásobení počtu registrovaných diabetiků v České republice. Značná část pacientů s DM 2. typu zůstává navíc poměrně dlouho nediagnostikována a skutečný počet diabetiků 2. typu v populaci je minimálně o čtvrtinu

■ **Tabulka 1.1** Základní klasifikace diabetu

Klasifikace diabetu
DM 1. typu
DM 2. typu
Ostatní specifické typy diabetu
Gestační diabetes mellitus

vyšší než ukazují statistiky. Základní rozdělení typů diabetu je uvedeno v tabulce 1.1. Vzhledem k tomu, že tato kniha je zaměřena na léčbu perorálními antidiabetiky, soustředíme se především na problematiku DM 2. typu.

## 1.2 DIAGNOSTIKA DIABETU

### 1.2.1 Klinický obraz diabetu

Typický klinický obraz rozvinutého diabetu zahrnuje žízeň, polyurii, polydipsii a s nimi spojenou vystupňovanou únavu. Nechutenství či hmotnostní úbytek mohou nebo nemusejí být přítomny. Mohou se vyskytovat i poruchy visu, zejména pocit neostrého či rozmazaného vidění. Tyto klinické projevy se typicky vyskytují u pacientů s DM 1. typu, kde je hladina glykemie obvykle natolik vysoká, že klinické projevy jsou výrazné a sám pacient si jich relativně brzy povšimne. U většiny diabetiků 2. typu jsou klinické příznaky méně výrazné, někdy pak mohou zcela chybět.

Vzestup glykemie u diabetiků 2. typu je velmi často pozvolný. Tento typ diabetu se navíc často vyskytuje u starších pacientů s řadou dalších onemocnění a obtíží. Diagnóza DM 2. typu tak může být mnohdy učiněna relativně pozdě, kdy už mohou být přítomny i některé chronické komplikace diabetu. *Hladina glykemie by proto měla být změřena při jakémkoliv zhoršení zdravotního stavu, jehož etiologie není jasná.* Mírná hyperglykemie se může projevovat velmi nespecificky zvýšenou únavou, zvýšenou kazivostí zubů, recidivujícími kožními infekcemi či opakovanými infekty urogenitálního traktu apod. V některých případech je dokonce DM 2. typu u pacientů dia-

gnostikován až na základě doporučení oftalmologa při zjištění očních komplikací diabetu či neurologa při přítomnosti diabetické neuropatie. Obecně lze říci, že u řady pacientů je DM 2. typu diagnostikován se zpožděním řady měsíců i let, a tito pacienti tak mohou přicházet s již přítomnými chronickými diabetickými komplikacemi.

### 1.2.2 Laboratorní diagnostika diabetu

*Diagnostika diabetu je založena na měření glykemie v žilní krvi.* K definitivní diagnóze tedy nelze použít hodnoty získané měřením glukometrem v kapilární krvi či měřením kontinuální monitorací glykemie nebo jinými alternativními metodami. Stejně tak nelze v České republice zatím k diagnostice diabetu použít hodnot glykovaného hemoglobinu (GHb). Patologický výsledek glykemie naměřené glukometrem by měl rozhodně vést k opakovanému vyšetření glykemie v žilní krvi a při hraničním výsledku pak k provedení orálního glukózového tolerančního testu (oGTT).

Při podezření na diabetes mellitus je třeba podle standardů České diabetologické společnosti (ČDS) potvrdit diagnózu onemocnění ustáleným postupem. O diagnóze diabetu svědčí:

- a) přítomnost klinické symptomatologie provázené náhodnou glykemií  $> 11,0$  mmol/l a následně glykemií v žilní plasmě nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l (postačuje jedno stanovení)
- b) při nepřítomnosti klinických projevů nález glykemie v žilní plasmě nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l po osmihodinovém lačnění (je nutno ověřit alespoň dvakrát)
- c) nález glykemie v žilní plasmě za 2 hodiny při oGTT  $> 11,0$  mmol/l

Od stanovení diagnózy diabetu je vhodná konziliární spolupráce praktického lékaře či internisty s diabetologem. V případě, že se vyskytnou pochybnosti o typu diabetu a o volbě správné terapie (zejména inzulinu), doporučuje se ponechat vedení léčby na diabetologovi.

Kromě zjevné diagnózy diabetes mellitus se může naměřená glykemie pohybovat v hraničních hodnotách definovaných jako glykemie nalačno v rozmezí 5,6–6,9 mmol/l, respektive glykemie 2 hodiny po podání glukózy při oGTT v rozmezí 7,8–11 mmol/l. V prvním případě hovoříme o *zvýšené glykémii nalačno* (IFG – impaired fasting glucose), ve druhém pak



o *porušené glukózové toleranci* (IGT – impaired glucose tolerance). Diagnóza diabetu by pak měla být potvrzena nebo vyloučena provedením orálního glukózového tolerančního testu (oGTT). Při oGTT se měří glykemie v plasmě žilní krve nalačno a 2 hodiny po vypití 75 g glukózy. Je-li glykemie nalačno  $\geq 7$  mmol/l, je diagnóza diabetu potvrzena a v oGTT již není nutné pokračovat. Je-li hodnota nalačno nižší než 7,0 mmol/l, rozhoduje glykemie 2 hodiny po vypití roztoku 75 g glukózy. Ta pacienta pak klasifikuje buď jako nediabetika (glykemie  $< 7,8$  mmol/l), nebo jako pacienta s porušenou glukózovou tolerancí (glykemie  $\geq 7,8$  mmol/l až  $< 11,1$  mmol/l) anebo jako pacienta s diabetem (glykemie  $\geq 11,1$  mmol/l).

Zvýšená glykemie nalačno i porucha glukózové tolerance sice nesplňují podle současných kritérií diagnózu diabetu, nepochybně však identifikují jedince s výrazně zvýšeným rizikem vzniku tohoto onemocnění. Proto jsou tyto stavy v současné době označovány jako *prediabetes*. Z praktického hlediska je přesná klasifikace (diabetes vs. prediabetes) důležitá zejména proto, že zatímco u pacientů s diagnózou diabetu je až na vzácné výjimky jasně indikována farmakologická intervence, u pacientů s prediabetem kladou současná doporučení České diabetologické společnosti důraz především na režimová opatření. Farmakologickou intervencí (nasazení metforminu) zvažujeme především u pacientů s dalším rizikovým faktorem (obezita, dyslipidemie, pozitivní rodinná anamnéza diabetu apod.). Režimová opatření a dieta jsou samozřejmě kromě farmakoterapie nedílnou součástí léčby pacientů s diagnózou diabetu i prediabetu.

### 1.2.3 Screening diabetu

Z důvodu včasné diagnostiky diabetu a prevence chronických diabetických komplikací je vhodné u definovaných skupin pacientů provádět *aktivní diabetický screening*. Podobně jako k potvrzení diagnózy diabetu se i ke screeningu používá měření glykemie. Nově je pro screening (nikoli pro finální diagnostiku) možno použít i hodnoty glykovaného hemoglobinu.

K vyhledávání diabetu se používá hodnocení glykemie, kdežto vyšetření moči (glykosurie) nepostačuje a bylo ze screeningu vyloučeno. Glykemie se vyšetřuje v plné kapilární krvi nebo v žilní plasmě:

- jednou za dva roky (u nerizikových jedinců, zejména u osob ve věku nad 40 let jako součást preventivních prohlídek)
- jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem (nemocní s kardiovaskulární příhodou v anamnéze, diabetes v rodinné anamnéze, obezita, arteriální hypertenze, dyslipidemie či hyperlipoproteinemie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, gestační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg, syndrom polycystických ovarií – PCOS)
- okamžitě u osob se zjevnými příznaky (viz výše)

*Screeningové vyšetření poruch glukózové homeostázy (diabetu a prediabetu) je pozitivní v případech, kdy je:*

- náhodná glykemie (stanovená kdykoliv během dne a nezávisle na jídle) v plné kapilární krvi (stanovení na glukometru je možné)  $\geq 7,0$  mmol/l nebo v žilní plasmě  $\geq 7,8$  mmol/l  
*nebo*
- glykemie nalačno v žilní krvi stanovená v laboratoři (nikoli na glukometru)  $\geq 5,6$  mmol/l  
*nebo*
- glykovaný hemoglobin (HbA1c) stanovený v laboratoři  $\geq 3,9\%$  ( $\geq 39$  mmol/mol) – podle Světové federace klinické chemie a laboratorní medicíny IFCC (fakultativně)

## 2 PATOFYZIOLOGIE DIABETES MELLITUS 2. TYPU

DM 2. typu vzniká vždy při kombinaci dvou patofyziologických dějů: relativně snížené inzulinové senzitivity (snížené citlivosti tkání na účinky inzulinu) a relativního či absolutního nedostatku inzulinu spojeného s kvalitativní poruchou jeho sekrece. Obě uvedené odchylky se v průběhu onemocnění mohou různě vyvíjet a obě jsou do jisté míry ovlivnitelné režimovými, respektive léčebnými opatřeními. Obecně ale platí, že pro progresi DM 2. typu je rozhodující postupný úbytek beta-buněk pankreatu a progresivní pokles inzulinové sekrece, zatímco inzulinová rezistence se obvykle výrazněji mění pouze při zásadnějších změnách tělesné hmotnosti.

Na snížení *inzulinové senzitivity* se podílejí chronické zvýšení cirkulujících hladin volných mastných kyselin a ektopické ukládání lipidů ve svalové a jaterní tkáni, obojí v důsledku interference s postreceptorovou signální kaskádou. K rozvoji inzulinové rezistence také přispívá chronická zánětlivá reakce v tukové tkáni s rozvojem endokrinní dysfunkce tukové tkáně. Inzulinorezistence u diabetiků 2. typu typicky vzniká ve svalové, jaterní a tukové tkáni. Ve svalové tkáni je hlavním projevem snížené vychytávání glukózy a její metabolizace myocyty. V tukové tkáni dochází ke snížení citlivosti na antilipolytický účinek inzulinu, což vede k nadměrnému vyplavování volných mastných kyselin a jejich chronicky zvýšeným hladinám v cirkulaci. V jaterní tkáni se inzulinorezistence projevuje především nedostatečným utlumením jaterní novotvorby glukózy. Játra tak zejména pomocí glukoneogeneze produkují glukózu i přesto, že je systémová glykemie i inzulinemie zvýšená. Nadměrná jaterní novotvorba glukózy vysvětluje, proč má řada diabetiků 2. typu ranní glykemie výrazně zvýšenou, ačkoliv večer ani během noci neporušili dietu (pacienti samotné tato skutečnost překvapuje a opakovaně se na ni ptají). Na nadměrné jaterní produkci glukózy se u diabe-

tiků 2. typu podílí také chronické zvýšení hladin glukagonu, který jaterní produkci glukózy přímo stimuluje.

Kromě periferní inzulínové rezistence je u DM 2. typu velmi pravděpodobně přítomen i určitý stupeň inzulínorezistence v centrálním nervovém systému. Ten se projevuje narušením celé řady regulačních mechanismů a zřejmě také vyšším rizikem vzniku neurodegenerativních onemocnění (např. Alzheimerovy nemoci) u diabetiků 2. typu.

*Porucha inzulínové sekrece je obvykle u diabetiků 2. typu jak kvantitativní, tak kvalitativní.* V časných fázích diabetu je bazální sekrece inzulínu kompenzatorně zvýšena, nedochází však k dostatečně rychlému vzestupu inzulínové sekrece po požití potravy (chybí tzv. první rychlá fáze inzulínové sekrece). Sekrece inzulínu tak u diabetiků 2. typu typicky pomaleji stoupá a zvýšení přetrvává déle než u zdravých jedinců. Patofyziologické mechanismy vyvolávající poruchu inzulínové sekrece u DM 2. typu jsou objasněny pouze částečně a jsou v podstatě shodné s mechanismy vyvolávajícími inzulínovou rezistenci (viz výše). Jisté je, že výsledkem procesu je postupný úbytek počtu beta-buněk (jejich zánik v důsledku nadměrné apoptózy), který postupně vede i absolutnímu deficitu inzulínové sekrece.

K nedostatečné inzulínové sekreci přispívá také porucha tzv. *inkretinového systému*. Příjem potravy za normálních okolností stimuluje sekreci střevních hormonů – inkretinů, glucagon-like peptidu 1 (GLP-1) a glukózo-dependentního inzulínotropního peptidu (GIP). Ty pak jednak zvyšují sekreci inzulínu, jednak snižují sekreci hyperglykemizujícího glukagonu. Sekrece inzulínu i citlivost na účinky GLP-1 jsou u DM 2. typu sníženy, snížena je i citlivost na účinky GIP. Obě tyto odchylky se spolupodílejí na zvýšení hladin glukagonu i porušené sekreci inzulínu.

V pokročilejších fázích diabetu již ani zvýšená sekrece inzulínu nestačí k udržení přiměřených hladin glykémie, a dochází tak k prohloubení hyperglykémie. Chronická hyperglykémie sama dále zhoršuje inzulínovou rezistenci i inzulínovou sekreci, a celá porucha tak dále progreduje.

Z hlediska etiopatogeneze DM 2. typu je nutné kromě vlivů obezity a nedostatku fyzické aktivity zohlednit také *dědičnou komponentu*. DM 2. typu je typicky polygenně dědičné one-

mocnění. Pravděpodobnost vzniku DM 2. typu je podstatně vyšší u osob s pozitivní rodinnou anamnézou (diabetes u rodičů či sourozenců).

DM 2. typu je obvykle součástí tzv. *metabolického syndromu*, který se vyznačuje přítomností dalších abnormalit, *dyslipidemie, arteriální hypertenze, centrální obezity* (nahromadění nitrobřišního viscerálního tuku), *endoteliální dysfunkce a protrombotického stavu*. Kombinace těchto poruch velmi významně zvyšuje kardiovaskulární riziko diabetiků. Kardiovaskulární komplikace jsou pak nejčastější příčinou mortality i morbidity pacientů s diabetem.

Při prvním vyšetření diabetika 2. typu je důležité vždy pamatovat na to, že kromě vlastního diabetu u pacienta velmi pravděpodobně nalezneme i další odchylky (dyslipidemii, arteriální hypertenzi atd.) a že již mohou být přítomny i dlouhodobé komplikace diabetu (retinopatie, neuropatie, nefropatie atp.). Je tedy hrubou chybou léčit „pouze“ hyperglykemii a nepátrat aktivně po ostatních přidružených onemocněních a komplikacích.

### **3 REŽIMOVÁ OPATŘENÍ A LÉČBA PŘIDRUŽENÝCH ONEMOCNĚNÍ U DIABETES MELLITUS 2. TYPU**

Více než 90 % diabetiků 2. typu má nadváhu nebo obezitu, které se významným způsobem podílejí na vzniku vlastního diabetu i dalších přidružených onemocnění vyskytujících se spolu s diabetem v rámci metabolického syndromu. Zvýšení fyzické aktivity a snížení hmotnosti tak patří k léčbě diabetu stejně nedílně jako vlastní farmakoterapie. Pouhé nasazení antidiabetické farmakoterapie bez důsledné a opakované edukace diabetika je chyba, která výrazně sníží úspěšnost léčby diabetu. Z rozsáhlých studií je nepochybné, že pravidelná fyzická aktivita je neúčinnější prevencí diabetu (významně účinnější než preventivní léčba pacientů s prediabetem perorálními antidiabetiky).

Nefarmakologická léčba zahrnuje podle standardů ČDS volbu individuálně stanovených dietních opatření a fyzické aktivity, její součástí je i edukace diabetika v příslušných úpravách léčebného režimu. Nedílnou součástí nefarmakologických opatření je i zanechání kouření.

Velmi významnou roli v dlouhodobé úspěšnosti antidiabetické léčby hraje též diabetická dieta. Energetický obsah diety je zvolen s přihlédnutím k tělesné hmotnosti, věku a režimu diabetika. U typického diabetika 2. typu s nadváhou či obezitou půjde téměř ve všech případech nejen o dietu diabetickou, ale také redukční. Přestože doporučení ČDS tradičně uvádějí, že cílem režimových opatření je přiblížit se k ideální hmotnosti, reálným a v praxi lépe dosažitelným cílem je spíše zabránit dlouhodobému nárůstu hmotnosti, či v optimálním případě pomoci k jejímu mírnému snížení a k dlouhodobému udržení váhového úbytku.

Dodržování režimových a dietních opatření v léčbě diabetu je nedílnou a zcela zásadní součástí léčby DM 2. typu. Je

nepochybné, že u pacienta s DM 2. typu, který nedodrží režimová a dietní opatření, nemáme šanci dosáhnout dlouhodobě uspokojivé kompenzace diabetu ani s použitím té nejmodernější léčby. I tento fakt činí léčbu DM 2. typu velmi obtížnou a způsobuje, že procento uspokojivě kompenzovaných pacientů je podstatně nižší, než by mělo být.

*Z hlediska dietních a režimových opatření je u diabetika 2. typu nejdůležitější:*

1. dodržování diabetické diety s přiměřeným obsahem energie a optimálním složením, která umožní buď dosažení ideální hmotnosti, nebo – v případě výraznější nadváhy či obezity – alespoň redukcii hmotnosti anebo přinejmenším její udržení
2. pravidelná fyzická aktivita, optimálně aerobního typu, která zlepšuje inzulinovou senzitivitu, usnadní snížení hmotnosti a pozitivně ovlivní další složky
3. omezení obsahu soli v dietě (v případě přítomnosti arteriální hypertenze)
4. zanechání kouření

### 3.1 FYZICKÁ AKTIVITA U DIABETU 2. TYPU

Obecně je doporučována *fyzická aktivita aerobního typu* (chůze, běh, jízda na kole, plavání atp.), která by měla být prováděna pravidelně minimálně 4× týdně v trvání minimálně 30–40 minut. Pravidelnost je přitom zásadní, protože pozitivní metabolické účinky fyzické aktivity (především zvýšení inzulinové senzitivity) přetrvávají pouze několik dní. Důležitost fyzické aktivity spočívá také v tom, že zlepšuje ostatní složky metabolického syndromu (arteriální hypertenzi, dyslipidemii, obezitu). Navíc se ukazuje, že pravidelná fyzická aktivita působí preventivně též při vzniku maligních nádorů.

U diabetiků, kteří dříve neměli žádnou pravidelnou fyzickou aktivitu, na počátku postačí aktivita s nízkou intenzitou a kratším trváním, které pacient podle možností postupně zvyšuje. Pokud je pacient léčen farmaky, která mohou vyvolat hypoglykémii (z perorálních antidiabetik glinidy nebo deriváty sulfonylurey), musíme jej na možnost vzniku hypoglykémie během fyzické aktivity i po ní upozornit. Je potřeba

pacientovi podrobně vysvětlit příznaky hypoglykemie, její prevenci a léčbu a v ideálním případě též pacienta vybavit glukometrem. Při snížení hmotnosti je často možné dávky antidiabetických léků snížit.

### 3.2 DIETA U DIABETU 2. TYPU

Mezi obecné cíle léčby diabetu ovlivnitelné dietní léčbou podle standardů ČDS patří:

1. Dosažení co nejlepší kompenzace diabetes mellitus. Zde je nutno vždy vycházet z počátečních hodnot glykovaného hemoglobinu, délky trvání diabetu a individuálních možností pacienta (kulturní zvyky a životní styl).
2. Dosažení normální hmotnosti – tedy body-mass index (BMI) mezi 18,5 až 25 kg/m<sup>2</sup>. Dosažení normální hmotnosti je u většiny obézních diabetiků 2. typu cílem ideálním, obvykle však nedosažitelným. Reálnější je dosáhnout mírné redukce hmotnosti o 5 až 10 %.
3. Dosažení optimálních hodnot krevních lipidů.
4. Normální průběh těhotenství a laktace.
5. Prevence a zvládnutí katabolických stavů, souvisejících zejména s dekompenzací diabetes mellitus.
6. Prevence hypoglykemií.
7. Prevence pozdních komplikací diabetes mellitus, a to mikro-, makrovaskulárních i neuropatických.
8. Zachování kvality života pacienta.

Předpokladem efektivní dietní léčby diabetu je kromě monitorování známých laboratorních parametrů i pravidelné sledování hmotnosti. Jednoznačně platí, že pacient by měl být vážen při každé návštěvě diabetologa, vhodné je také měření obvodu pasu jako specifického ukazatele míry kardiovaskulárního rizika. U obézních pacientů s diabetem by pravidelnou součástí edukace mělo být i poučení o dietě včetně rozboru jídelníčku.

Základní zásady výživových doporučení pro diabetiky podle doporučení ČDS jsou shrnuty v tabulce 3.1.

Dietní doporučení pro diabetika pochopitelně závisejí na výchozí tělesné hmotnosti. U pacientů s normální hmotností, kterých bude mezi diabetiky 2. typu velmi málo, je



**Tabulka 3.1** Výživová doporučení pro pacienty s diabetem podle standardů České diabetologické společnosti

Parametr	Doporučení
Energie	redukuje se u osob, které mají BMI >25 kg/m <sup>2</sup> , obvykle není nutné regulovat u osob s BMI 18,5 až 25 kg/m <sup>2</sup>
Tuky	< 35 % (u osob s nadváhou do 30 %) z celkové energie
Cholesterol	< 300 mg/den, při vyšším LDL cholesterolu i méně (např. pod 200 mg/den)
Nasyčené a trans-nenasycené mastné kyseliny	< 10 % (< 7–8 %, je-li vyšší LDL cholesterol) z celkové energie
Polyenové mastné kyseliny	< 10 % z celkové energie
Monoenové mastné kyseliny	10–20 % z celkové energie, pokud je dodržena celková spotřeba tuků do 35 %
Omega-3 polyenové mastné kyseliny	týdně 2–3 porce ryby a používání rostlinných zdrojů omega-3 mastných kyselin pokrývá žádoucí spotřebu
Sacharidy	45–60 % celkové energie, výběr sacharidových potravin bohatých na vlákninu a s nízkým glykemickým indexem
Vláknina	40 g/den (alespoň 50 % rozpustné vlákniny) nebo 20 g/1000 kcal z celkové denní energetické spotřeby. Doporučuje se 5 porcí zeleniny nebo ovoce denně a 4 porce luštěnin týdně
Glykemický index	doporučuje se přihlídnout k němu při výběru potravin bohatých na sacharidy v rámci stejné potravinové skupiny (např. pečárenské výrobky, přílohy, ovoce apod.)
Volné sacharidy (sacharóza – řepný cukr)	při uspokojivé kompenzaci diabetu do 50 g/den (max. do 10 % energetické spotřeby) v rámci dodržení celkové spotřeby sacharidů. Nevhodné při redukcii hmotnosti
Bílkoviny	10–20 % z celkové denní energie (odpovídá 1,3 až 2 g/kg normální hmotnosti), u manifestní nefropatie 0,8 g/kg normální hmotnosti/den

**Tabulka 3.1** Výživová doporučení pro pacienty s diabetem podle standardů České diabetologické společnosti – pokračování

Parametr	Doporučení
Antioxidanty, vitaminy, stopové prvky, suplementy	doporučují se potraviny přirozeně bohaté na antioxidanty, stopové prvky a ostatní vitaminy; dále se doporučuje 1 000–1 500 mg Ca/den pro prevenci osteoporózy u starších osob
Sůl	< 6 g/den, větší omezení u hypertoniků
Protein-katabolická malnutrice Ztráta hmotnosti lehká: 10–20 % hmotnosti těžká: nad 20 % hmotnosti	energie 25–35 kcal/kg, proteiny 1,0–1,5 g/kg normální hmotnosti/den

optimálním postupem racionální dieta s omezením příjmu volných sacharidů (do 40 g/den). U většiny diabetiků 2. typu s nadváhou (BMI 26–29 kg/m<sup>2</sup>) či obezitou (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) je cílem dietní intervence redukce hmotnosti. Doporučuje se obvykle snížit denní energetický příjem cca o 2000 kJ.

### 3.3 LÉČBA PŘIDRUŽENÝCH ONEMOCNĚNÍ U DIABETU 2. TYPU

Nejdůležitější a nejčastější onemocnění vyskytující se u diabetiků 2. typu v rámci tzv. metabolického syndromu jsou obezita, arteriální hypertenze, dyslipidemie a prokoagulační a prozánětlivý stav. Je nepochybné, že uvedená kombinace podstatně zvyšuje riziko aterosklerózy a jejích komplikací, především infarktu myokardu, cévních mozkových příhod a ischemické choroby dolních končetin. Úkolem každého lékaře pečujícího o pacienta s DM 2. typu je tato přidružená onemocnění včas diagnostikovat a adekvátně léčit tak, aby bylo riziko kardiovaskulárních komplikací sníženo na maximální možnou míru.

Kromě *makrovaskulárních*, tedy kardiovaskulárních komplikací, které jsou u diabetiků 2. typu 2–3× častější než u nediabetiků, jsou pacienti s diabetem ohroženi také tzv.

*mikrovaskulárními komplikacemi* specifickými pro diabetes. Mezi mikrovaskulární komplikace patří *diabetická nefropatie* (označovaná dnes spíše jako diabetické onemocnění ledvin), *diabetická retinopatie* a *diabetická neuropatie*.

Řada studií zaměřených na těsnou kompenzaci diabetu prokázala, že zlepšení kompenzace diabetu se projeví významným snížením výskytu mikrovaskulárních komplikací, a to i tehdy, je-li intervence provedena u předtím dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných pacientů. Makrovaskulárním komplikacím lze účinně zabránit pouze dostatečně časnou komplexní intervencí, zahrnující těsnou kompenzaci diabetu bezprostředně po diagnóze v kombinaci s intenzivním ovlivněním diety a režimu, se snížením hmotnosti a adekvátní léčbou arteriální hypertenze a dyslipidemie. U pacientů s delším trváním diabetu s neuspokojivou kompenzací s již přítomnými komplikacemi žádná ze studií neprokázala jednoznačné signifikantní snížení kardiovaskulárních komplikací těsnější kompenzací diabetu. Tato skutečnost je zřejmě dána tím, že při delším trvání neuspokojivé kompenzace diabetu již dojde k rozvoji morfologických aterosklerotických cévních změn, které těsná kompenzace glykemie není schopna zvrátit. Účinná léčba arteriální hypertenze či dyslipidemie kardiovaskulární komplikace snižuje i u pacientů s anamnézou dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaného diabetu.

### 3.3.1 Léčba arteriální hypertenze u diabetu 2. typu

Arteriální hypertenze se u pacientů s DM 2. typu vyskytuje až v 75 % případů a její účinná léčba je spolu s léčbou dyslipidemie nejučinnější intervencí snižující makro- i mikrovaskulární komplikace. Antihypertenzní léčbu u diabetika volíme nejen s ohledem na účinné snížení krevního tlaku, ale i s ohledem na metabolické účinky antihypertenziv. Při léčbě diabetiků 2. typu preferujeme antihypertenziva s pozitivními metabolickými účinky nebo léky metabolicky neutrální.

Léky první volby jsou u diabetiků 2. typu látky blokující RAS, tedy především inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory AT1 receptoru (sartany), které jsou vzhledem k pozitivním metabolickým a výraznějším nefroprotektivním účinkům pro diabetiky výhodnější. Naopak diuretika a betablokátory s mírně negativními metabolickými

**Tabulka 3.2** Režimová opatření vhodná pro léčbu hypertenze

• zanechat kouření
• udržet normální tělesnou hmotnost (BMI 18,5–25 kg/m <sup>2</sup> )
• snížit příjem sodíku v dietě na méně než 100 mmol/den (přibližně 6 g chloridu sodného nebo 2,4 g sodíku)
• vykonávat pravidelnou aerobní fyzickou aktivitu (nejlépe rychlou chůzí) nejméně 30 min, většinu dní v týdnu
• snížit příjem alkoholu na 30 ml ethanolu (tedy 1 pivo, 3 dl vína nebo 0,5 dl destilátu pro muže a poloviční dávka pro štíhlé muže a ženy denně)
• zajistit příjem draslíku nejméně 90 mmol/den (= 3,5 g)
• jíst dostatek ovoce a zeleniny a nízkotučné potraviny se sníženým obsahem nasycených tuků

účinky používáme spíše až do troj- či vícenásobných kombinací antihypertenziv.

Podobně jako při léčbě vlastního diabetu platí, že léčba arteriální hypertenze u diabetika 2. typu zahrnuje vždy také opatření nefarmakologická – zvláště snížení hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity a snížení příjmu soli (tab. 3.2).

Podle současných standardů České diabetologické společnosti pro léčbu DM 2. typu by cílové hodnoty krevního tlaku (TK) u diabetiků 2. typu měly být pod 130/80 mmHg u pacientů bez proteinurie, respektive pod 125/75 mmHg při proteinurii nad 1 g/24 h. Podobně platná doporučení České společnosti pro hypertenzi uvádějí cílové hodnoty TK < 130/80 mmHg a konstatují, že antihypertenzní léčba je vhodná u hypertenze i u vysokého normálního TK (systolický tlak v rozmezí 130 až 139 mmHg a diastolický tlak v rozmezí 85 až 89 mmHg). Ne všechna doporučení se však v nutnosti farmakoterapie u pacientů s vyšším normálním krevním tlakem shodují a důkazy z klinických studií zatím nejsou jednoznačné. Upřednostňována je podle doporučení České společnosti pro hypertenzi (ČSH) blokáda RAS (pomocí inhibitorů ACE, nebo blokátorů AT1 receptorů – santonů). Zejména u obézních diabetiků je velmi často nutná kombináční léčba arteriální hypertenze. *Mikroalbuminurie je indikací pro terapii blokátory RAS bez ohledu na hodnoty TK.*

Antihypertenzní léčba navíc podle současných poznatků ovlivňuje výskyt různých typů diabetických komplikací s nestejnou intenzitou. Nezpochybnitelný je vliv antihypertenzní léčby na makrovaskulární komplikace (například studie HOPE s ramipilem a řada dalších).

Z hlediska mikrovaskulárních komplikací je snížení krevního tlaku velmi účinné při prevenci, respektive zpomalení progresu diabetické nefropatie. Podstatně méně je však důkazů ohledně ovlivnění retinopatie (podle studie UKPDS spíše jen v časných stádiích jejího vzniku) a prakticky nejsou důkazy o vlivu léčby arteriální hypertenze na vznik diabetické neuropatie.

Přestože metaanalýzy prokázaly, že všechny třídy antihypertenziv vedou při účinném snížení krevního tlaku k ochraně před kardiovaskulárními komplikacemi, z metabolického hlediska je možné do značné míry stanovit určité pořadí nasazení antihypertenziv u diabetiků. Léky první volby jsou blokátory RAS (inhibitory ACE nebo sartany), které mají kromě antihypertenzního účinku prokazatelně lepší ochranný efekt při vzniku diabetické nefropatie i kardiovaskulárních komplikací. Řada velkých studií prokázala, že léčba inhibitory ACE i některými sartany mírně snižuje incidenci DM 2. typu. Tento efekt je patrně důsledkem jejich pozitivních metabolických vlivů (zlepšení inzulinové senzitivity).

Kombinační léčba hypertenze je u diabetiků nutná velmi často. Metabolicky nejvýhodnější se zde jeví kombinace inhibitoru ACE či sartanu s metabolicky neutrálním *blokátorem kalciového kanálu* (amlodipin, felodipin, isoptin atp.). Z hlediska compliance může být jistě výhodné použití kombinovaných preparátů (např. Triasyn – kombinace ramiprilu s felodipinem či Prestance – kombinace perindoprilu s amlodipinem), jako lék třetí volby je pak z hlediska potenciace antihypertenzního účinku *diuretikum* (potenciace vlivu na krevní tlak zde převýší jeho mírně negativní metabolické účinky). *Betablokátory* by u diabetiků spíše neměly být podávány v rámci primární trojkombinace antihypertenziv, vzhledem k mírně nepříznivým účinkům na metabolismus glukózy. Jasně jsou však indikovány u diabetiků s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), respektive srdečním selháním.

**Tabulka 3.3** Schéma farmakologické terapie hypertenze u DM 2. typu

Monoterapie	ACEI/sartan
Dvojkombinace	ACEI/sartan + blokátor kalciového kanálu (dihydropyridinový nebo bradykardizující) ACEI/sartan + diuretikum
Trojkombinace	ACEI/sartan + blokátor kalciového kanálu (dihydropyridinový nebo bradykardizující) + diuretikum
Čtyřkombinace	ACEI/sartan + blokátor kalciového kanálu (dihydropyridinový) + diuretikum + betablokátor
Pětikombinace	ACEI/sartan + blokátor kalciového kanálu (dihydropyridinový) + diuretikum + betablokátor + centrálně působící lék ACEI/sartan + blokátor kalciového kanálu (dihydropyridinový) + diuretikum + betablokátor + alfablokátor ACEI/sartan + blokátor kalciového kanálu (dihydropyridinový) + diuretikum + betablokátor + spironolakton

ACEI – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu

U obtížně kompenzovatelné hypertenze u diabetiků bychom při vícečetné kombinační léčbě neměli zapomínat na možnost použití *alfablokátorů* (doxazosin, terazosin), respektive *centrálně působících blokátorů imidazolinových receptorů* (moxonidin, rilmenidin). V léčbě zejména rezistentní hypertenze a také v konzervativní léčbě primárního hyperaldosteronismu je velmi cenným lékem *spironolakton*, který kromě snížení krevního tlaku také pozitivně ovlivňuje proteinurii. Dražší alternativou spironolaktonu s výraznějšími preskribčními omezeními, avšak menším výskytem vedlejších účinků, je *eplerenon*.

Praktický postup léčby arteriální hypertenze u diabetika 2. typu je shrnut v tabulce 3.3.

### 3.3.2 Léčba dyslipidemie u diabetu 2. typu

U pacientů s DM 2. typu se typicky setkáváme se zvýšením LDL cholesterolu a triglyceridů v kombinaci se snížením HDL cholesterolu (tzv. lipidová trias).